Aus dem Hygienischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Immunitätslage durch „Paragen"

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Verfaßt und vorgelegt von

Friedrich Wilhelm Schäfer

aus Dortmund-Hombruch (Westf.)

1937

Druck: Heinrich Pöppinghaus o. H.-G., Bochum-Langendreer

Dekan: Prof. Dr. Heiderich.

Berichterstatter: Prof. Dr. Jötten und Prof. Dr. Lendle.

Tag der mündlichen Prüfung: 2. u. 3. Dezember 1937.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

Schon in den frühesten Zeiten ist beobachtet worden, daß selbst die heftigsten und ausgebreitesten Seuchen niemals alle Menschen ergriffen, daß eine kleinere oder größere Anzahl von ihnen verschont blieb, wenn sie auch noch so sehr der Infektionsgefahr ausgesetzt waren. Mannigfaltig waren die Erklärungen, die im Laufe der Jahrhunderte für diese Erscheinung von den sich mit dieser Frage beschäftigenden Forschern gegeben worden sind. Doch erst als Leeuwenhoek 1675 mit seinen einfachen selbst geschliffenen Mikroskoplinsen seine „animacula" entdeckte, als Jenner (1798) die Impfung mit Vaccine zum Schutz gegen Variola einführte, kam man näher an die Erklärung dieser Erscheinung heran. Auf den genialen Entdeckungen von Robert Koch (Lehre von der Spezifität der Krankheitserreger), L. Pasteur (Abschwächung der Erreger, ihre Umwandlung in „vaccins" und Immunisierung), Metschnikoff (Hervorhebung der fixen und beweglichen Zellen des Körpers bei der Immunität), von Behring (Auftreten spezifischer Substanzen im Serum immuner Individuen), Ehrlich (Antitoxine), Pfeiffer (Bakteriolysine), Gruber (Agglutinine) und ihrer Schüler fußend wurde die Beantwortung dieser Frage zu dem Grundstock eines wichtigen Gebietes der medizinischen Wissenschaft, der Immunitätslehre.

Unter der Immunität allgemein versteht man die Fähigkeit des Organismus, gegen eingedrungene Krankheitserreger und deren Toxine Abwehrreaktionen auszulösen.

Wobei hier und in Folgendem unter Abwehrreaktionen die Definition von Werthmann weitgehendst berücksichtigt worden ist: daß einzig und allein nur solche Reaktionen auf tierische und pflanzliche Parasiten, filtrierbare, invisible Viren, Toxine und kurz Stoffe, durch welche im tierischen Organismus Antikörper erzeugt werden können, sog. Antigene, a's Abwehrreaktionen anzusprechen sind. Vorgänge wie Organisation, Reparation, Regeneration, Resorption, HCl- und Fermentvermehrung usw. sind demnach mehr als eine Regulation des Körpers aufzufassen.

Wir können nun zwei Arten von Immunität unterscheiden, und zwar die natürlich vorhandene und die durch eine überstandene Infektion erworbene. Doch hat sich im Laufe der Zeit in der Literatur die von Buchner angewandte Bezeichnung natürliche Resistenz oder angeborne Widerstandskraft für die erstere Art durchgesetzt. Der Ausdruck Immunität wird jetzt fast ausschließlich für den erworbenen Zustand benutzt.

Bei der natürlichen Resistenz spielen Rasse, Konstitution, Lebensalter und Geschlecht des Individuums eine große Rolle. Bestimmte Infektionskrankheiten gehen nur beim Menschen, andere nur bei Tieren und hier wieder nur bei ganz bestimmten Tierarten an. So ist z. B. der Mensch für Rauschbrand, Rinderpest und andere Tierseuchen, das Tier für Scharlach, Masern, Gonorrhoe usw. nicht oder nur gering empfänglich. Die angeborene Widerstandskraft von Mensch und Tier ist außerordentlich variabel; so genügen oft schon relativ geringfügige Veränderungen der äußeren Lebensbedingungen, um sie zu erhöhen oder zu brechen. Gute Ernährung und regelmäßige Lebensweise fördern die Widerstandsfähigkeit gegenüber Krankheiten. Resistenzverminderung findet sich nach qualitativ und quantitativ unzureichender Ernährung (E. Thomas), bei übermäßiger Anstrengung. Bei starker Erhöhung oder Erniedrigung der Körpertemperatur, bei körperlichen und psychischen Traumen, Rauschgift- und Sexualexzessen und noch nach einer ganzen Reihe von anderen Schädlichkeiten. Hierfür besonders demonstrativ sind die Tierversuche von Canalis, Morpurgo, Lode u. a.

Eine einheitliche befriedigende Erklärung der natürlichen Resistenz konnte bis jetzt noch nicht gegeben werden. Im wesentlichen beruht sie auf einem äußerst fein eingestellten Zusammenspiel von zellulären und humoralen Abwehrreaktionen.

Von größter Wichtigkeit für die natürliche Resistenz, aber auch für die erworbene Immunität, ist die Phagozytose. Metschnikoff fand, daß amöboide Elemente des Tierkörpers, insbesondere die verschiedenen Leukozytenarten, die Eigenschaft haben, Mikroben mit Hilfe ihrer Protoplasmaausläufer aufzunehmen und intrazellulär zu verdauen. Dabei ist die phagozytotische Tätigkeit in hervorragendstem Maße abhängig von einer positiven Chemotaxis. Diese Wanderungsfähigkeit der Zelle beruht nun nach Wells auf einer Erhöhung oder Verminderung der Zellenoberflächenspannung auf einen chemischen Reiz hin, der vom infektiösen Agens herstammt. Dann spielt neben osmotischen Vorgängen das Vorhandensein von Cytoplasma bei der Bewegung eine wichtige Rolle. Je mehr Cytoplasma vorhanden ist, desto größer ist die Chemotaxis.

Die von Metschnikoff aufgestellte Phagozytenlehre umfaßt in der Hauptsache die sog. Mikro- und Makrophagen. Unter den Mikrophagen versteht man die weißen Blutkörperchen, vor allen Dingen die neutrophilen polynukleären Leukozyten. Der Begriff der Makrophagen Metschnikoff's ist heute aufgegangen in demjenigen des reticuloendotetialen Systems (R. E. S.).

Unter dem R. E. S. ist von Ribbert, Aschoff, Kiyono u. a. eine Vielheit von mesenchymalen Zellen zusammengefaßt, welche durch eine starke phagozytäre Fähigkeit ausgezeichnet sind. Doch

da den Zellen des R. E. S. im Gegensatz zu den Mikrophagen das sog. Endolysin fehlt, haben sie nicht die Fähigkeit, die phagozytierten Elemente zu verdauen, sondern nur die der Speicherung (Schneider, Arch. f. Hyg. 1909, 40). Inwiefern sie nun für die natürliche Resistenz von Bedeutung sind, steht noch dahin (Werthemann).

Daß die Phagozytose von Bakterien nicht nur eine Reaktionsangelegenheit zwischen den Bakterien und den Zellen darstellt, zeigten Wright und Douglas, indem sie im normalen Blutserum gewisse Stoffe nachwiesen, welche dazu nötig sind, die Bakterien zur Phagozytose vorzubereiten. Sie nannten diese Stoffe Opsonine. Bereits Metschnikoff hatte schon vor längerer Zeit die Vermutung ausgesprochen, daß in den Körpersäften Substanzen vorhanden sein müßten, welche direkt anreizend zur Phagozytose auf die Leukozyten einwirkten, und die er aus diesem Grunde Stimuline nannte. Wenn sich auch diese Anschauung nicht als die richtige erwiesen hat, so diente sie doch als Ausgangspunkt für eine ganze Reihe von wichtigen Entdeckungen, die an die Namen Wright, Douglas, Denys, Atkin u. a. geknüpft sind.

Die von Kowie, Chapin, Meyer, Hata u. a. vorgenommenen Untersuchungen über die Konsitution der Opsonine stellen diese als komplexe Substanzen dar, während Elvidge zu der Annahme neigt, daß sie chemischer Natur sind und ihre Bildung als eine Funktion des R. E. S. anzusehen ist.

Buchner konnte als erster nachweisen, daß im zellfreien Serum bakterientötende Eigenschaften vorhanden sind. Er schrieb diese Eigenschaft Stoffen zu, die er Alexine nannte. Charakterisiert sind diese Alexine durch ihre Thermolabilität und durch ihre komplexe Natur, die von Ehrlich und Morgenroth nachgewiesen wurde. Ihre Wirksamkeit ist an eine gewisse Temperatur, am besten Körpertemperatur, an einen gewissen Salzgehalt und an eine schwach alkalische bis neutrale Reaktion der sie enthaltenden Flüssigkeit gebunden. Außer auf Bakterien wirken die Alexine auch noch schädigend auf Erythrozyten (globulizide oder hämolytische Wirkung).

Als ein Sekretionsprodukt der Leukozyten vom polynukleären Charakter fand Schneider als weitere nicht zelluläre Abwehrstoffe die Leukine. Diese zeigen gegenüber den Alexinen eine größere Widerstandsfähigkeit gegen Hitze; ihre Wirksamkeit ist nicht an einen bestimmten Salzgehalt gebunden und eine globulizide Wirkung fehlt.

Für die sog. Plakine konnten Futaki und Gruber den Nachweis erbringen, daß jene bei dem Zustandekommen der natürlichen Resistenz eine gewisse Rolle spielen. Mittels Extraktionsstoffen konnte Schneider diese Plakine, die bei der Blutgerin-

nung ausgeschieden werden, aus den Thrombozyten isolieren. Ihre anthrakozide (Nuttal) oder plakanthrakozide (Gruber und Futaki) Wirkung hat vor allen Dingen Bedeutung für die Milzbrandinfektion. Den Menschen fehlen gewöhnlich die Plakine, nur das Menstruationsblut soll anthrakozide Wirkung erlangen können.

Nach Schmidt sollen auch die sog. Normalagglutinine eine gewisse Bedeutung für die natürliche Resistenz besitzen; ihnen wird die Fähigkeit zugeschrieben, durch Verklebung der Bakterien untereinander eine Lokalisation des Entzündungsgeschehens herbeizuführen.

Die im Verlauf einer infektiösen Erkrankung auftretenden Abwehrreaktionen führen im Organismus zu Veränderungen, die ihn in vielen Fällen befähigen, einer erneuten Infektion mit dem gleichen Krankheitserreger so energischen Widerstand entgegn zu setzen, daß entweder gar keine oder doch nur eine ganz leichte oder abortive Erkrankung erfolgt. Diese Veränderungen im Organismus im Laufe der ersten Erkrankung nennt man natürliche Immunisierung, ihr Resultat dessen erworbene natürliche Immunität.

Es richtet sich also die erworbene Immunität, im Gegensatz zur natürlichen Resistenz, gegen eine bestimmte Infektion und setzt immer einen individuellen andersartigen-allergischen Zustand des Infektionsträgers voraus.

Von diesem Gedanken ausgehend ist es naheliegend, durch Einführung von in ihrer Virulenz abgeschwächten oder abgetöteten Bakterienkulturen in den Organismus, diese Immunität künstlich zu erzeugen. Dieses als erster in die wissenschaftliche Welt eingeführt zu haben, wird immer das Verdienst Jenner's sein, der 1796 die erste Schutzimpfung gegen Variola an dem Knaben James Phipps durchführte, ein Verfahren, das heute bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten erfolgreich zur Anwendung kommt, die sog. Vaccinetherapie.

Die sowohl natürliche, als auch künstliche Immunisierung mittels abgeschwächter oder abgetöteter Bakterien, der sog. Antigene, beantwortet der Körper mit der Bildung von spezifischen Gegenstoffen, den Antikörpern.

Von Behring und seine Mitarbeiter Wernicke und Kitasato gingen daher bei ihren Immunitätsforschungen noch einen Schritt weiter, indem sie dem Organismus schon vorbehandelte Sera einspritzten. Dieser erhält auf diese Weise die schon gebildeten Antikörper, ihm dadurch die aktive Leistung, Gegenstoffe zu bilden, abnehmend. Demgemäß unterscheiden wir nach Ehrlich eine aktive Immunisierung, bei der vom Organismus die Anti-

körper gebildet werden müssen und eine passive durch „Lieferung gebrauchsfertiger Antikörper".

Eine Einigung der sich widersprechenden Anschauungen über die Antikörper konnte bis heute noch nicht erzielt werden. Pick und Silberstein haben in ihrer Abhandlung „Biochemie der Antigene und Antikörper" im Handbuch der Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhuth die Antikörper eingeteilt in solche von fällendem (agglutinogene und präzipitinogene), lösendem (lytische) und phagozytoseförderndem Charakter.

Die fällenden Antikörper, die zum Teil schon im Normalserum vorkommen, besonders aber im Immunserum vorhanden sind, stellen Substanzen dar, die zur Agglutination von stabilen Zellsuspensionen und zur Präzipitation von gelösten Antigenen führen. Ihre chemische Struktur ist unbekannt. Man weiß lediglich, daß sie bei 58°—75° inaktiviert werden und stets mit den Globulinen ausfallen. Ihre Wirkung besteht in einer Verminderung des Dispersitätsgrades von Kolloiden in Suspensionen oder Lösungen, so daß die aggregiierten Teilchen sichtbar werden und grobe Flocken und Präzipitat bilden (Wells).

Im Gegensatz zu den fällenden Antikörpern sind die lösenden komplexer Natur. Es kommt der Effekt des Antikörpers (Ambozeptor, Sensibilisator oder Sensibilisin genannt) nur in Gegenwart anderer wirksamer Stoffe aus dem Serum-Komplement zustande. Hierbei reagiert der Ambozeptor spezifisch auf die Einführung des Antigens in den Organismus, während das Kompliment sich unspezifisch verhält. Wegen seiner komplexen Struktur ist das Komplement sehr empfindlich gegen chemische und physikalische Einwirkung (Schütteln, Erwärmen, längeres Lagern usw.). Wells verglich die Wirkung des Komplements mit derjenigen von Enzymen, von denen es sich aber durch das Fehlen eines nachweisbaren Eiweißabbaues wesentlich unterscheidet.

Außer den Normalopsoninen, die ans Kompliment gebunden sind, stellten Denys und Leclef bei ihren umfangreichen Untersuchungen über die Immunität noch sog. Immunopsonine fest, die im Gegensatz zu den ersteren thermostabile, d. h. eine halbstündige Erwärmung auf 56° ungeschädigt aushaltende, phagozytosefördernde Immunkörper darstellen. Gleiche Eigenschaften zeigen die von Neufeld und Rimpau (zitiert bei Neufeld und Löwenthal) gefundenen sog. Bakteriotropine. Die Wirkungsweise dieser beiden Antikörper ist nicht genau bekannt. Nach Ansicht Savchenkos (zitiert bei Wells) bewirken sie eine Veränderung der Oberflächenspannung der zur Immunisierung verwendeten Bakterien oder Zellen. Dadurch erfolge eine Fixierung der Bakterien

an die Leukozyten und diese würden dann durch amöboide Bewegung in die Phagozytose aufgenommen.

Andere Autoren, namentlich französische (zitiert bei Pick und Silberstein), sehen die Opsonin- und Tropinwirkung in einer Neutralisation der die Phagozytose- und Chemotaxis schädigenden Stoffe, daß sich dadurch erst die allen polynukleären Leukozyten zukommende positive Phagozytose und Chemotaxis auswirken können.

Außerordentlich vielseitig sind nun die Versuche, die bisher geschilderten Abwehrreaktionen des Organismus zu steigern, so daß eine vollständige Wiedergabe in diesem Rahmen kaum möglich ist. Verzichtet sei deswegen auf eine bestimmte Art der Behandlung, bei der (allerdings unter Mitwirkung des Organismus) eine spezifische Beeinflussung der Krankheitserreger im Vordergrund steht. Erinnert sei hier nur an die Wirkung z. B. des Neo-Salvarsans gegenüber Spirochaeten, des Germanins gegenüber Trypanosomen und einiger anderer Präparate wie Prontosil gegenüber bakteriellen Infektionen. Dieses Gebiet faßt man unter dem Namen Chemotherapie zusammen.

Von größerem Interesse im Rahmen unserer Untersuchungen sind die Möglichkeiten, die Abwehrkräfte des Organismus bzw. seine Abwehrreaktionen zu steigern. Hier kommt zunächst die sog. Immunotherapie in Betracht, die darin besteht, daß sie durch Einverleibung von Schutzstoffen heilend auf den Organismus einwirkt. Hier mag die Diphtherieerkrankung und ihre Behandlung mit dem „von Behring'schen Heilserum" als Schulbeispiel dienen. Dabei bedient sich die Immunotherapie zweier Wege, einmal des der passiven Einverleibung von Schutzstoffen und ein anderes Mal des der Vaccinetherapie, welche den Organismus (besonders die Haut) zur Produktion von Schutzstoffen anregt.

Die unspezifische Therapie verhält sich ganz anders. Sie strebt in erster Linie an, die normalen Abwehrreaktionen des Körpers zu steigern und seine natürlichen Widerstandskräfte zu unterstützen.

Unter den unspezifischen Behandlungsweisen nimmt die Proteinkörpertherapie die erste Stellung ein. Sie stellt jene Therapie dar, welche auf der unspezifischen Wirkung parenteral einverleibten Eiweißes oder eiweißartiger Stoffe beruht (R. Schmidt).

R. Pfeiffer und später namentlich Weichardt wiesen darauf hin, daß die Einspritzung von artfremdem Eiweiß (fremde Bakterien, fremdes Normalserum usw.) den Organismus in den Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit bringe und daß eine Leistungssteigerung in verschiedenster Richtung erzielt würde. (Omnizelluläre Reaktionen, Plasmaaktivierung.) Es mögen hier nur die Mittel: Gelatine, Eier- und Serumalbumin, Milch, Pflanzenproteine,

ferner Globin, Wittepepton, Histamin, Proteosen und Deuteroalbumosen als solche der Proteinkörpertherapie genannt werden.

Daß durch physikalische und chemische Beeinflussung die natürliche Widerstandsfähigkeit des Körpers nicht unwesentlich gehoben werden konnte, beobachteten u. a. Heidenhain und Fried. Sie wiesen durch Röntgenstrahlen, Schütze durch Radiumbestrahlung eine Steigerung des R. E. S. nach (Kramer), welches an der starken Zunahme der Eosinophilen und Lymphozyten erkennbar ist. Strubel sah Phagozytosebeschleunigung bei Jod-, Hisanga solche bei Jodkali-Gaben, ein Vorgang, welcher ebenfalls auftrat, wenn Gold, Silber-, Platin-, Mangan-, Quecksilber-, Schwefel-, Eisen-Salze (Walbum) appliziert wurden.

Bei Untersuchungen der Beeinflussung der Immunitätslage durch Hormone und Vitamine fanden Pfannenstiel und Scharlau eine verstärkte Serumbakterizidie nach erhöhter Zufuhr von Vitamin A-, B-, C- und D-Gaben.

Arends und Pieper sahen eine Erhöhung der opsonischen Kraft des Blutes nach Verfütterung von Hormonpräparaten der Schild-(Thyroxin) und Keimdrüsen-(Testasa).

Nach Petersen haben Enzyme wie Trypsin, Amylopsin und Leukoprotease neben ihrer aktiven Anreizung zur Antikörperproduktion auch noch die Wirkung, lähmend wirkende Eiweißspaltprodukte elektiv zu binden.

Ähnliche Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus lassen sich auf Grund von Untersuchungen von Stejskal (Neue therapeuthische Wege) u. a. auch durch eine besondere Behandlungsmethode erreichen, die Stejskal als Osmotherapie bezeichnete. Das Wesen dieser Therapie besteht nach Stejskal in durch parenteral verabreichte heteroosmotische Lösungen, künstlich herbeigeführten osmotischen Schwankungen im Körper, welche regulatorische Vorgänge im Organismus hervorrufen. Stejskal erklärt die Wirkung dieser Lösungen mit dem Zustrom der plasmafremden Gewebsflüssigkeit ins Blut, der dann im Organismus ähnlich wirkt, wie die parenterale Zufuhr von Proteinkörpern oder kolloiden Lösungen.

In neuester Zeit hat die Verwendung hypertoner Lösungen zur Behandlung wieder häufige Anwendung gefunden, hauptsächlich in der auf Grund der Erfahrungen des Tierarztes Bertram angegebenen Behandlungsmethode, die er AOI nannte. Die verwendeten Salzlösungen stellen ein hypertones Gemisch von Natriumsulfat, Natriumphosphat usw. dar. Die entsprechenden Salzlösungen AO II, AO III und AO IV haben außerdem noch einen Zusatz von Harnstoff, Natriumsalizylicum bzw. Glycerin. Es liegen Untersuchungen vor von: vor dem Esche u. a., daß die Injektion des AO I bei Versuchstieren tatsächlich eine Änderung der Immunitätslage im

Sinne einer Zunahme der Opsonine und Steigerung des Komplementgehaltes zur Folge hat. Auch Freund faßt die AO I-Methode als unspezifische Reizkörpertherapie auf.

Unter den vielen Methoden zur unspezifischen Therapie findet heute wohl das auf Grund der Versuche von Much entwickelte „Omnadin" die häufigste Anwendung. Nach Angaben von E. Gärtner stellt Omnadin ein Gemisch von Eiweißkörpern, Lipoidstoffen der Galle und animalischen Fetten dar und ist ein gereinigtes Antigen, das aus apathogenen Bakterien gewonnen wird und die üblichen Eiweißfällungsproben nicht mehr gibt. Berichte über klinische Erfahrungen bei der therapeutischen Anwendung dieses Impfstoffes zeigten im allgemeinen eine gute Wirksamkeit des Omnadins bei vielen Infektionskrankheiten (Torger, Kremer, Much, Szabo, Tamura u. a.). Auf Grund zahlreicher Tierversuche von Bieling, Oelrichs, Reploh und Gärtner konnte bewiesen werden, daß Infektionen mit Pneumococcen, Streptokokken usw. bei mit Omnadin behandelten Tieren langsamer verliefen oder gar überwunden wurden. Reploh und Gärtner stellten ferner einen gewissen Anstieg der Serumbakterizidie und bei Immuntieren eine deutliche Erhöhung der Agglutinine, hervorgerufen durch Omnadinbehandlung, fest.

Um eine entsprechende, aber noch intensivere Wirkung als durch das Omnadin zu erzielen, haben die Behringwerke (I. G. Farben A.-G.) in letzter Zeit ein neues Mittel entwickelt, das Paragen, das wir im Tierversuch auf seine Wirksamkeit einmal gegenüber verschiedenen Infektionen, dann auf seine Fähigkeit zur Beeinflussung der Immunitätslage untersucht haben.

Nach Angaben der Firma besteht das Paragen aus drei Komponenten: aus Polypeptiden, die als Sauerstoff- oder Wasserstoffkatalysatoren bei Oxydationen Reduktionen in den Zellen eine wichtige Rolle spielen; aus einem gereinigten unspezifischen Antigen, welches aus Eiweißabbauprodukten gewonnen wird, und aus einer antibakteriell stark wirksamen Chinolin-Harnstoffverbindung. Auf Grund seiner Zusammensetzung soll das Indikationsgebiet dieses Präparates bei sämtlichen schweren Infektionskrankheiten, wie septische Angina, septischer Abort, Puerperalfieber, Osteomyelitis usw. liegen, ferner soll es das Gebiet der rheumatischen Erkrankungen, wie Polyarthritis rheumatica acuta und chronica, Morbus Bechterew, sowie sämtliche eitrigen Infektionen der Haut, wie Furunkulose, Abszesse, bakterielle Ekzeme usw. umfassen.

Berichte über klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Paragen liegen kaum vor. A. Slauck wandte dieses Präparat mit gutem Erfolg bei der Behandlung von Myocardschäden rheumatischer Genese an. Angaben über Untersuchungen über die Wirksamkeit des

Paragens im Tierversuch sind bis jetzt überhaupt noch nicht veröffentlicht worden.

Bei unseren eigenen Versuchen stellten wir zunächst Versuche zur Behandlung von Staphylokokkeninfektionen bei Mäusen und Kaninchen an.

13 Mäuse wurden mit 0,2 ccm Bouillonkultur, die 24 Stunden im Wärmeschrank bei 37° bebrütet war, eines aus einem Sacralabszeß gezüchteten Stammes von Staphylococcus aureus (St. 72) intraperitoneal infiziert. Die Infektionsdosis war nach entsprechenden Virulenzprüfungen errechnet worden. Während 4 Mäuse als Kontrolltiere nur infiziert wurden, behandelten wir 10 Tiere in verschiedenen Zeitabständen mit intramuskulären Injektionen von 0,25 ccm Paragen. Die Ergebnisse dieses Versuches sind aus folgender Tabelle zu ersehen.

Nr.	Behandlung mit 0,25 ccm Paragen	Ergebnis
	am:	
Maus Nr. 1	1. und 3. Tage	Tod nach 10 Tagen
Maus Nr. 2	1. und 3. Tage	lebt
Maus Nr. 3	1. und 3. Tage	lebt
Maus Nr. 4	2. und 4. Tage	lebt
Maus Nr. 5	2. und 4. Tage	lebt
Maus Nr. 6	1., 2., 4., 8., 16., 20. Tage	lebt
Maus Nr. 7	1., 2., 4., 8., 16., 20. Tage	lebt
Maus Nr. 8	1., 2., 4., 8., 16., 20. Tage	lebt
Maus Nr. 9	1., 2., 4., 8., 16., 20. Tage	Tod am 24. Tage (Fehler beim Injizieren)
Kontrollen:		
Maus Nr. 10	keine	Tod nach 12 Tagen
Maus Nr. 11	keine	Tod nach 14 Tagen
Maus Nr. 12	keine	Tod nach 27 Tagen
Maus Nr. 13	keine	Tod nach 28 Tagen

Nach 6 Wochen wurde der Versuch abgebrochen und die noch lebenden Mäuse wurden seziert. Die Sektion ergab makroskopisch keine Staphylokokkenerkrankung. Nur die von Maus 2 angelegten Blutkulturen zeigten positive Ergebnisse.

Es geht aus obiger Tabelle hervor, daß sämtliche unbehandelten Tiere eingingen, während von den behandelten Tieren nur 2 starben, von denen bei einem Tier die Todesursache in einem Fehler beim Injizieren zu suchen ist.

Die Untersuchungen über die Wirkung von Paragen auf Staphylokokkeninfektionen bei Kaninchen wurden in

2 Serien zu je 4 Tieren vorgenommen, und zwar wurde einmal 0,2 ccm einer 24stündigen Serumbouillon größerer, ein anderes Mal eine solche von geringerer Virulenz zur Infektion in die Ohrrandvene gespritzt. Die Behandlung erfolgte gleichzeitig intramuskulär mit 1 ccm Paragen, die jeweils nach 3 Tagen wiederholt wurde. Täglich wurde das Gewicht der Tiere vor der Fütterung festgestellt, außerdem noch die körperliche Beschaffenheit und evtl. Krankheitserscheinungen. Die folgenden Aufstellungen geben die Gewichte usw. von Serie I und II wieder.

	1.	2.	3.	3.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Ka. I.	1670	1520	1350	1270	1140	1120	+			
Ka. II.	2400	2290	2170	2100	2080	2020	+			
K. K. I.	1490	1390	+							
K. K. II.	1640	1570	1400	1340	+					
Ka. III.	1440	1390	1350	1350	1270	1250	1350	1300	1250	1490
Ka. IV.	1390	1300	1270	1300	1200	1150	1270	1240	1200	1240
K. K. III.	1470	1390	1340	1330	1320	1290	1290	1270	1220	1200
K. K. IV.	1540	1470	1440	1400	1370	1340	1300	1320	1280	1300

	12.	14.	16.	18.	20.	22.	24.	25.	26. Tage
Ka. III.	1370	1470	1410	1580	1600	1540	1600	1600	erholt
Ka. IV.	1120	1200	+						
K. K. III.	1190	1170	1200	1170	1120	1040	990	990	+
K. K. IV.	1270	+							

Serie I.

Kaninchen	Infektionsdosis	Behandlung	Höchstes u. geringstes Gewicht	Zunahme bzw. Differenz	Ergebnis
Ka. I.	0,2 ccm Staphylococcenserumbouillon	1 ccm Paragen am 1. u. 3. T.	1670 u. 1120	— 550	Tod n. 7 Tag.
Ka. II.	„	„	2400 u. 2020	— 380	„ 7 „
K. K. I.	„	keine	1490 u. 1390	— 100	„ 3 „
K. K. II.	„	keine	1640 u. 1340	— 300	„ 5 „

Serie II.

Ka. III.	0,2 ccm Staphylococcenserum-Bouillon	1 ccm Paragen am 1., 3., 6., 9., 12., 16., 19., 21., 24. Tage	1600 1250	+ 350	geheilt
Ka. IV.	„	1 ccm Paragen am 1., 3., 9., 12., 16. Tage	1390 1150	— 240	Tod n. 16 Tag.
K. K. I.	„	keine	1470 990	— 480	„ 25 „
K. K. II.	„	keine	1540 1270	— 270	„ 12 „

Ka. stellen die behandelten, KK. die unbehandelten (Kontroll-) Kaninchen dar.

Aus der Tabelle der Serie I ersieht man, daß die Behandlung mit Paragen bei den mit Staphylococcen infizierten Kaninchen gegenüber den unbehandelten Tieren vielleicht eine gewisse Verzögerung des Todes bewirkt hat.

Die Tabelle der Serie II zeigt, daß sämtliche Kontrolltiere eingehen, während ein Kaninchen geheilt werden konnte. Die hinten angefügte graphische Darstellung der Gewichte zeigt bei den behandelten Tieren der Serie I (Tabelle I) vielleicht eine leichte Verzögerung des Todes gegenüber den unbehandelten. Während die unbehandelten Tiere der Serie II (Tabelle II) einen stetigen, wenn auch langsamen, was auf die geringe Virulenz des Stammes zurückzuführen ist, Gewichtsabfall bis zum Tode zeigen, konnte bei Ka. III eine deutliche Gewichtzunahme und bei Ka. IV im Verlaufe der langsamen Gewichtsabnahme deutliche Erhebungen festgestellt werden.

Die Versuche über die Behandlung von Streptokokkeninfektionen mit Paragen im Tierversuch wurden in ähnlicher Weise wie diejenigen bei Staphylokokkeninfektionen durchgeführt. Zur Infektion wurde ein Streptokokkenstamm S. 15 verwandt, dem nach Vorversuchen Mäuse nach 4—5 Tagen post infektionem erlagen, während Kaninchen erst nach 10 Tagen eingingen.

Zur Infektion wurden den Mäusen 0,1 ccm Streptokokkenserumbouillon S. 15 intraperitoneal appliziert. Die Behandlung mit 0,25 ccm

Paragen erfolgte ebenfalls intramuskulär. 3 Tiere blieben zur Kontrolle unbehandelt.

Über das Ergebnis und die Zeit der Behandlung gibt folgende Tabelle Auskunft:

Nr.	Behandlung mit 0,25 ccm Paragen	Ergebnis
Maus Nr. 1	am 1. u. 3. Tage	lebt
Maus Nr. 2	„ 1. u. 3. Tage	Tod n. 22 Tag.
Maus Nr. 3	„ 1. u. 3. Tage	Tod n. 18 Tag.
Maus Nr. 4	„ 2. u. 5. Tage	Tod n. 6 Tag.
Maus Nr. 5	„ 2. u. 5. Tage	Tod n. 10 Tag.
Maus Nr. 6	„ 2. u. 5. Tage	Tod n. 22 Tag.
Kontrollen:		
Maus Nr. 7	keine	Tod n. 4 Tag.
Maus Nr. 8	keine	Tod n. 4 Tag.
Maus Nr. 9	keine	Tod n. 3 Tag.

Während die Kontrolltiere nach spätestens 4 Tagen eingingen, konnte, neben einer Heilung, bei allen Tieren eine geringere oder größere Verzögerung des Todes durch die Behandlung mit Paragen erzielt werden.

Zur Untersuchung der Behandlung von Streptokokkeninfektionen bei Kaninchen wurden 4 Tiere, Ka. 1, Ka. 2, K. K. 3 und K. K. 4 mit 2 ccm Streptokokkenbouillon S. 15 infiziert und Ka. 1 und Ka. 2 gleichzeitig und nochmals nach 3 Tagen mit je 1 ccm Paragen intramuskulär behandelt. Die Kontrolltiere K. K. 3 und K. K. 4 gingen nach 7 bzw. 12 Tagen, wie aus der nachfolgenden Tabelle zu ersehen ist, ein. Die Sektionsbefunde zeigten makroskopisch keine Veränderungen. Herzklappenkulturen waren positiv. Das behandelte Ka. 2 ging nach 8 Tagen ein, während sich Ka. 1 vollständig erholte, an Gewicht zunahm und vom 30. Tage an sein Anfangsgewicht überschritt. Die am 36. Tage vorgenommene Sektion zeigte einen negativen Befund.

In den folgenden Tabellen sind die täglichen Gewichte verzeichnet, eine graphische Darstellung der Gewichtskurve befindet sich im Anhang (Tabelle III).

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	9.	11.	12.
Ka. I.	1890	1890	1870	1820	1920	1870	1820	1740	1720	1690
Ka. II.	2650	2500	2520	2420	2440	2300	2270	+		
K. K. III.	2000	1970	1950	1920	1900	1820	1820	1710	1690	+
K. K. IV.	1800	1740	1720	1670	1670	1570	+			

	15.	20.	25.	30.	35. Tage
Ka. I.	1700	1750	1780	1890	1940
Ka. II.					
K. K. III.					
K. K. IV.					

In diesem Versuch ist demnach ein eindeutiger Erfolg durch die Behandlung nicht erzielt worden. (Inwieweit die Heilung von Ka. I auf einen Fehler bei der Infektion beruht, steht noch dahin.)

Kaninchen	Infektionsdosis	Behandlung	Höchstes u. geringstes Gewicht	Zunahme bzw. Differenz	Ergebnis
Ka. I.	2 ccm Streptokokkenserumbouillon	1 ccm Paragen am 1. u. 3. T.	1940 u. 1690	+ 250	erholt
Ka. II.	„	„	2650 u. 2170	— 480	Tod n. 9 Tag.
K. K. III.	„	keine	2000 u. 1690	— 310	Tod n. 12 Tag.
K. K. IV.	„	keine	1800 u. 1570	— 230	Tod n. 7 Tag.

Die Versuche zur Behandlung von Pneumokokkeninfektionen mit Paragen wurden nur an Mäusen durchgeführt. Da die Mäuse außerordentlich empfindlich gegenüber Pneumokokkeninfektion sind, diese von ihnen selten überstanden wird, so sollte hierbei vor allen Dingen geklärt werden, inwieweit eine Vorbehandlung und eine Behandlung mit Paragen in verschiedenen Zeitabständen Einfluß auf die Infektion gewinnen würde.

Es wurden daher in 2 Serien immer je drei Tiere 48 Stunden, 24 Stunden, 12 Stunden vor, gleichzeitig mit (der Infektion) und 3 Stunden, 6 Stunden und 9 Stunden nach der Infektion mit 0,05 ccm einer intraperitoneal applizierten Pneumococcenserumbouillon (P. 12) mit 0,25 ccm Paragen intramuskulär behandelt.

Maus	Therapie mit:	Behandlungszeit in bezug auf die Infektion	Tod n. Stunde	Mittl. Sterbezeit
1	0,25 ccm Paragen	48 Std. vorher	50	44 Stunden
2	„	„	41	
3	„	„	41	
4	„	24 Std. vorher	41	41 Stunden
5	„	„	41	
6	„	„	41	
7	„	12 Std. vorher	18	25,6 Stunden
8	„	„	18,8	
9	„	„	40	
10	„	gleichzeitig	18	24,3 Stunden
11	„	„	35	
12	„	„	20	
13	„	3 Std. nachher	26,75	20,4 Stunden
14	„	„	15,25	
15	„	„	19,28	
16	Kontrolle	keine	16	20,4 Stunden
17	„	„	16	
18	„	„	29	
19	„	„	18	
20	„	„	23	

Versuch II.

Maus	Therapie mit:	Behandlungszeit in bezug auf die Infektion	Tod n. Stunde	Mittl. Sterbezeit
1	0,25 ccm Paragen	6 Std. nachher	25,5	24,33 Stunden
2	„	„	30,5	
3	„	„	17	
4	„	9 Std. nachher	18,5	19,5 Stunden
5	„	„	12	
6	„	„	28	
7	Kontrolle	keine	15	16,5 Stunden
8	„	„	18	

Wie aus obenstehender Tabelle hervorgeht, konnte bei den vorbehandelten Tieren, und zwar umsomehr, je eher die Behandlung erfolgte, eine Verzögerung des Todes durch Paragen gegenüber den Kontrolltieren erzielt werden.

Aus den Tierversuchen geht nun nicht hervor, ob Paragen bakterizid wirkt, oder ob es lediglich nur die Abwehrkraft des Organismus steigert. Diese Frage gab den Anlaß zu unseren Bestimmungen des Komplement- und Opsoningehaltes im Serum. Zu diesen Untersuchungen benutzten wir die von Wright angegebenen und von vor dem Esche verbesserten Versuchsmethode:

Zur Bestimmung des Komplementgehaltes wird für jedes Serum ein Satz von 12 Röhrchen, wie sie bei der Wassermann'schen Reaktion benutzt werden, aufgestellt. Das jeweils 1. Röhrchen wird mit 0,4 ccm eines der zu untersuchenden Sera und dann mit 0.6 ccm einer 0,9%igen Kochsalzlösung beschickt, d. h. das erste Röhrchen enthält ein 40%iges Serum. Die anderen 2—12 Röhrchen bekommen jedes 0 2 ccm 0,9%ige Kochsalz'ösung. Vom 1. Röhrchen angefangen, werden durch jeweiliges Überpippetieren von 0,8 ccm Serumgemisch, wobei auf gute Durchmischung in den einzelnen Röhrchen Sorge zu tragen ist Serumverdünnungen von 32%, 25,6%, 20 24% usw. hergestellt. Nach erfolgter Beschickung sämtlicher Röhrchen mit je 0,2 ccm einer 1%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung und 0,2 ccm Ambozeptor 1:400 und nach gutem Durchschütteln werden die Sätze in ein Wasserbad von 37—38° gesetzt. Das Ablesen geschieht derart, daß man nach 20 Minuten die Grenze zwischen lack- und deckfarbigem Blut angibt Ist in einigen Fällen die Grenze nicht scharf zu ziehen, so läßt man die Röhrchen einige Zeit, etwa 1 Stunde, stehen, bis die nicht hämolysierten Erythrozyten zu Boden gesunken sind. Am Bodensatz ist jetzt der Stand der Hämolyse abzulesen.

Zur Opsoninbestimmung benötigen wir:

1. das zu untersuchende Serum von Kaninchen, die mit dem Paragen usw. vorbehandelt waren;
2. das zur Kontrolle dienende Serum von gesunden Tieren;
3. eine gewaschene Erythrozytenaufschwemmung von einem gesunden Menschen;
4. eine Bakterienaufschwemmung von staph. aureus, gegen welche die phagozytosefördernde Eigenschaft des zu untersuchenden Serums festgestellt werden sollte.

Die Erythrozytenaufschwemmung wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein sog. Serumröhrchen wird im oberen Drittel mit einer Marke versehen und bis zu dieser Marke mit 1,5%iger Natrium-citricum-Lösung gefüllt. Das restliche Drittel des Röhrchens wird bis zum oberen Rand mit frisch gewonnenem Blut angefüllt. Durch vorsichtiges Kippen des Röhrchens wird Blut und Natrium-citrium-Lösung gut durchgemischt. Nach leichtem Zentrifugieren bei einer Tourenzahl von 1300, etwa 4 Minuten lang, wird die über den Erythrozyten stehende Flüssigkeit vorsichtig abgehebert, das Röhrchen wieder wie vorher mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt und wie vorher zentrifugiert. Dieser Vorgang wiederholt sich dann noch ein 3. Mal, bis man eine gebrauchsfertige Erythrozytenaufschwemmung erhalten hat.

Zur Herste'lung der Bakterienemulsion wird eine Öse voll Staphylokokken, die 24 Stunden vorher auf eine Blutplatte überimpft und im Wärmeschrank bei 37° bebrütet worden war, an der Wandung eines Spitzglases

gut verrieben und mit 0,9%iger Kochsalzlösung „zentrifugierreif" aufgeschwemmt. Bei leichtem Zentrifugieren setzen sich die gröberen Teilchen ab. Die überstehende Aufschwemmung besitzt dann die richtige Konzentration, wenn sie Opaleszenz zeigt, ein Fensterkreuz durch sie hindurch betrachtet, dieses nur noch schemenhaft erkennbar ist.

Eine langausgezogene Glaskapillare wird etwa 1—2 cm von ihrem jüngeren Ende mit einer Marke versehen und bis zu dieser hintereinander Blutkörperchenaufschwemmung, und nachdem eine kleine Luftblase gesetzt wurde, Bakterienemulsion und das zu untersuchende Serum aufgezogen. Nachdem der Inhalt der Kapillare in einem Serumröhrchen gut durchmischt worden ist, wird ein wesentlicher Teil des Gemisches in die Kapillare aufgenommen, diese zugeschmolzen und für 20 Minuten dem Brutschrank bei 37° übergeben.

Nach dieser Zeit wird von dem Gemisch, nach vorheriger guter Durchmischung, je 1 Tropfen auf ausgesuchte Objektträger verteilt und mit einem besonderen Ausstreicher (nach Angaben Wright's angefertigt) ein Ausstrich hergestellt. Nur solche Ausstriche, die einen nach rechts konkaven Bogen mit glattem Rand zeigen, sind brauchbar.

Die luftgetrockneten Präparate werden 3 Minuten lang mit Methylalkohol fixiert und ebenso lange mit Methylenblau gefärbt.

Das Auszählen gestaltet sich so, daß aus jedem Ausstrich die von 100 Leukozyten phagozytierten Bakterien gezählt werden. Die gefundene Zahl der Bakterien wird durch 100 dividiert und ergibt so den phagozytotischen Index. Der von Wright eingeführte opsonische Index ist das Verhältnis des phagozytonischen Index des Kontrolltieres und wird graphisch dargestellt.

Zur Bestimmung des Komplement- und Opsoningehaltes im Serum wurden nur solche Kaninchen benutzt, deren Sera etwa 3 Wochen lang einen konstanten Komplement- und Opsoninwert gezeigt hatten. Nachdem jeweils 2 Tiere unbehandelt blieben, erfolgten die Blutentnahmen aus der Ohrrandvene nach 16, 20, 24, 32, 48, 56, 72 und 96 Stunden, an die sich dann die vorher beschriebene Bestimmung anschloß. Nach 8 und 16 Tagen wurden die Untersuchungen abschließend wiederholt.

Wie aus den hinten angefügten graphischen Darstellungen, der Tabelle IV, über die Komplement- und Oploninbestimmung zu ersehen ist, blieben die Linien der Kontrolltiere fast auf gleicher Stufe, während die Kurven der mit Paragen behandelten Tiere vom Zeitpunkt der Infektion bis zur 16. Stunde Abfall zeigen, um dann nach 24 Stunden weit über den normalen Ausgangspunkt aufzusteigen, dann bis zur 72. Stunde eine fallende Tendenz zu zeigen, die dann bis zur 96. Stunde zur Norm ausgeglichen wurde, um in den nächsten 2 Wochen normale Werte zu zeigen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden gleichzeitig Bestimmungen des Komplement- und Opsoningehaltes im Serum nach Injektion von AO II, AO III und AO IV angestellt. Die graphische Darstellung der innerhalb dieser Versuche gefundenen Werte zeigten nur geringe Schwankungen, wie sie auch bei nicht behandelten Tieren vorzukommen pflegen. Allein AO III zeigte eine deutlich abfallende Tendenz bis zur 24. Stunde, um dann bis zur 72. Stunde über den normalen Ausgangspunkt emporzusteigen und dann langsam zu diesem zurückzukehren.

Im ganzen ließe sich auf Grund unserer experimentellen Untersuchungen wohl sagen, daß durch das Paragen im Tierversuch gegenüber Infektionen mit Staphylo-, Strepto- und Pneumococcen bei Mäusen eine Beeinflussung des Krankheitsbildes im Sinne einer Besserung erzielt werden konnte; dagegen war kein sicherer Erfolg bei der Behandlung von Staphylo- und Streptococceninfektionen bei Kaninchen festzustellen. Die Zahl der Tiere war aber verhältnismäßig gering, so daß hier erst noch weitere Versuche Klarheit schaffen können.

Unsere Untersuchungen des Komplement- und Opsoningehaltes ergaben eine deutliche Erhöhung in der Zeit von der 24. bis zur 48. Stunde, so daß man demnach annehmen kann, daß Paragen als Mittel zur unspezifischen Therapie gelten kann.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Lehre Robert Koch's von der Spezifität der Krankheitserreger bedeutet einen großen Fortschritt im Studium der Infektionskrankheiten und ihrer Behandlung, ist der Grundstock für die Immunitätslehre. Diese, gefördert durch die Entdeckungen Buchner's (Alexine, natürliche Resistenz usw.) Metschnikoff's (Stimuline), Wright's (Opsonine) usw. wird zum Ausgangspunkt für die Untersuchungen, inwieweit auf dem Wege der unspezifischen Reiztherapie eine Heilung von Infektionskrankheiten zu erzielen ist.

Ausgehend von experimentell erzeugten Infektionen und deren Behandlung mit Omnadin, wurde in dieser Arbeit die Behandlung von Staphylokokken-, Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen im Tierversuch mit einem ähnlichen Mittel „Paragen" geprüft.

Von 9 mit Staphylokokken infizierten und mit Paragen behandelten Mäusen konnten 7 Heilungen erzielt werden, während 4 unbehandelte Kontrolltiere nach 12—28 Tagen eingingen.

Nur mit Streptokokken infizierte Kontrolltiere starben nach 3—4 Tagen, während die infizierten und behandelten Versuchstiere, neben einer Heilung, Verzögerung des Todes von 6—22 Tagen zeigten.

21 Mäuse, die wir in verschiedenen Zeitabständen vor-, gleichzeitig und nachbehandelten, zeigten gegenüber 7 nur mit Pneumokokken infizierten Tieren Verzögerungen des Todes bis zu 24 Stunden.

Während die experimentellen Untersuchungen der Kanincheninfektionen mit Staphylo- und Strektokokken keine Klarheit brachten und diese erst nach weiteren Versuchen zu erwarten ist, konnte durch unsere Bestimmungen des Komplement- und Opsoningehaltes im Serum mit Paragen behandelter Tiere ein deutlicher Anstieg in der Zeit von 24—48 Stunden bestimmt werden, so daß Paragen wohl als Mittel der unspezifischen Therapie gelten kann.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

Abel: Übersicht über die geschichtliche Entwicklung von der Immunität. Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhuth. 3. Aufl Jena, Berlin, Wien 1929. Verlag G. Fischer und Urban und Schwarzenberg, B I, 2.

Arends: Beeinflussung der Immunitätslage durch das Sexualhormon „Testasa". Diss. Münster 1935.

Bieling u. Brauer: Die unspezifische Immuntherapie (Behringwerk-Mitteilungen, Heft 8, 1937).

Bieling u. Oelrichs: Dtsch. med. Wochenschrift 1934, Nr. 7.

Brüggemann: Diss. (in Vorbereitung).

Dieudonné-Weichhardt: Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, 11. Auflage, 1925, Verlag J. K. Barth, Leipzig.

Elvidge: A. R. Journ. of Immun. v. 24. 1933.

Gärtner, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Behandlung von Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen mit Omnadin unter besonderer Berücksichtigung der Serumbakteriezidie. Diss. Münster 1935.

Halm: Natürliche Immunität, Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhuth, Jena, Berlin, Wien 1929, I, 2.

Horsch: Untersuchungen über die Beeinflussung des Komplementgehaltes des Kaninchenserums durch Injektion von artfremdem Serum. Diss. Münster 1936.

Kolle u. Prigge: Die Grundlage der Lehre von der erworbenen aktiven und passiven Immunität. Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus, Uhlenhuth Jena, Berlin, Wien 1929, II, 2.

Müller: Vorlesungen über Infektion und Immunität. 5. Auflage, 1917. Verlag G. Fischer, Jena.

Neufeld: Bakteriotropine und Opsonine. Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhuth 1929, B. II, 2.

Pfannenstiel: Zeitschr. f. Immun. 1928, Bd. 56.

Pieper: Untersuchungen über den Einfluß von Thyroxin auf die Immunitätslage. Diss. Münster 1935.

Pilk u. Silberstein: Biochemie der Antigene und Antikörper. Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus, Uhlenhuth 1929. Bd. II, 1.

Reploh: Die Wirkung des Omnadins im Tierversuch (Med. Welt 1916, Nr. 29).

Schweitzer: Diss. (in Vorbereitung), Münster 1937.

Wahle: Diss. (in Vorbereitung), Münster 1937.

Wells: Die chem. Anschauungen über Immunitätsvorgänge, 1927. Verlag G. Fischer, Jena.

Weichhardt, W.: Unspezifische Immunität, Jena. Fischer, 1926.

Werthemann: Die Abwehrkräfte des menschlichen Körpers und die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung, 1934. Verl. Kurt Kabitsch, Leipzig.

Wright: Technik der Gummikappen und Glaskapillaren, ihre Anwendung in der Medizin und Bakteriologie. Jena 1914. Verlag G. Fischer.

Wu. Jen-San: Über die Allgemeinwirkung des Behring-Serums bei diphtherischen Erkrankungen. Diss. Hamburg 1937.

Tabelle I.

Serie I.

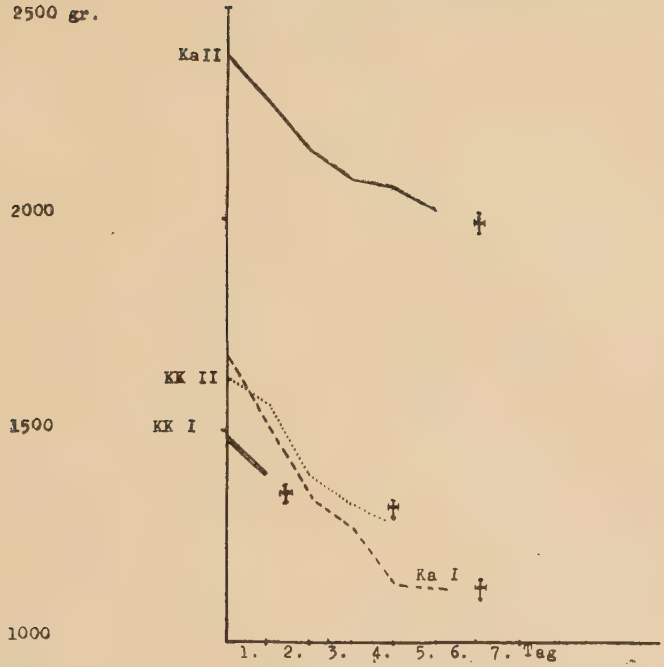
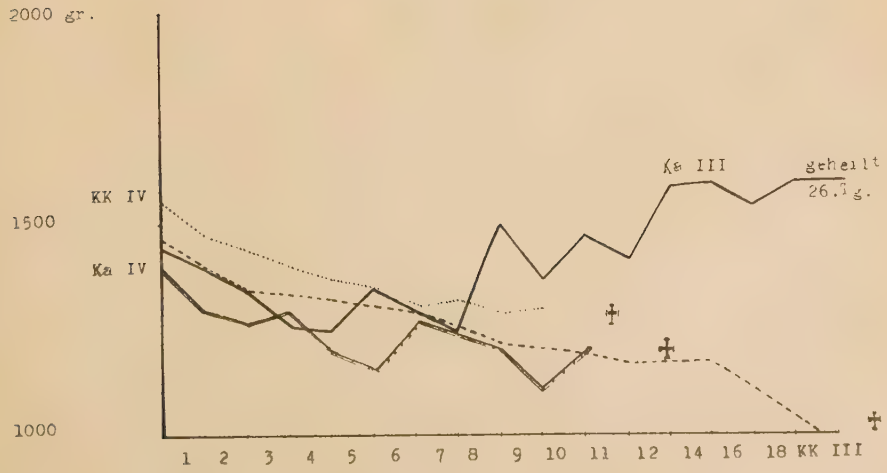


Tabelle II.

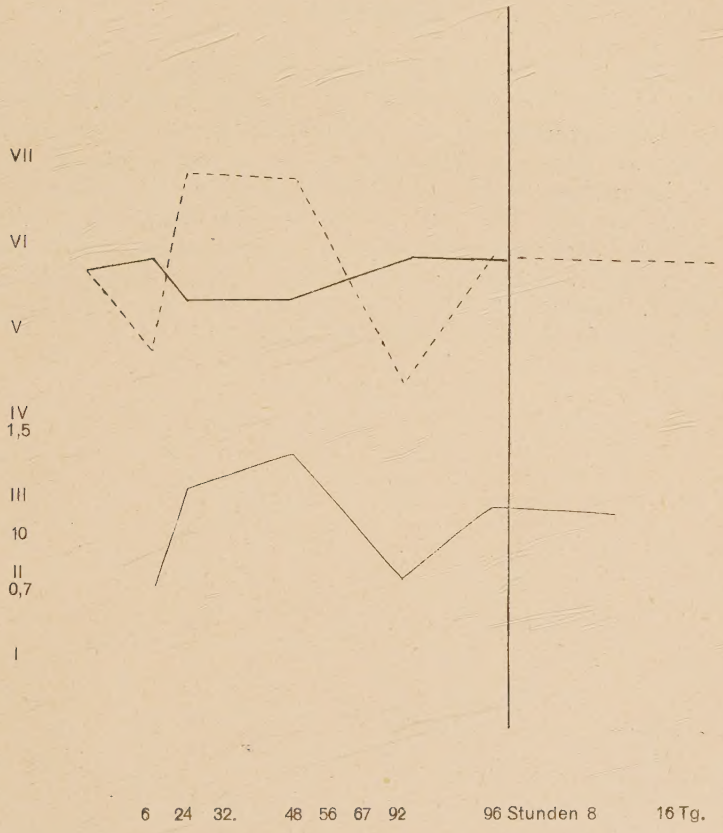
Serie II.



Gewichtstabelle III der mit Streptococcen infizierten und mit Paragen behandelten (Ka I u. Ka II).

Tabelle IV.

Die dickausgezogene (obere) Kurve stellt die Kurve der Kontrolltiere dar, die gestrichelte die Kurve des Komplementgehaltes der mit Paragen behandelten Kaninchen, die untere dünner ausgezogene Kurve stellt den dazugehörigen opsonischen Index dar.



Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. W. Jötten für Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates, sowie Herrn Dr. med. habil. Reploh für seine liebenswürdige Unterstützung mit Rat und Tat bei der Abfassung dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

LEBENSLAUF.

Geboren am 7. 5. 1912 zu Dortmund legte ich nach vierjährigem Besuch der evgl. Pestalozzischule und nach neunjährigem des Städt. Bismarck-Realgymnasiums an dieser Anstalt am 3. 3. 1931 die Reifeprüfung ab. Meine vorklinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten Greifswald und Heidelberg, meine klinischen in Münster (Staatsexamen Juni 1937.) Von meinem Praktischen Jahr verbrachte ich 4 Monate im Hyginischen Institut der Universität Münster (Prof. Jötten), 7 Monate im Städt. Rudolf Virchow-Krankenhaus Berlin (Prof. Hintze und Prof. Gantenberg) und den Rest im Städt. Krankenhaus Stralsund (Chefarzt Dr. Peters).